

На правах рукописи



ГАБДУЛЛИНА Гульнара Тимерхановна

**ДИТИОФОСФОРИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ КРЕМНИЯ, ГЕРМАНИЯ,
ОЛОВА И СВИНЦА НА ОСНОВЕ ТЕРПЕНОЛОВ И ДИОЛОВ**

02.00.08 - химия элементоорганических соединений

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Казань - 2014

Работа выполнена в Химическом институте им. А.М. Бутлерова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Низамов Ильяс Саидович

Официальные оппоненты: Овчинников Виталий Витальевич,
доктор химических наук, профессор,
ФГАОУ ВПО «Казанский национальный исследователь-
ский технический университет им. А.Н. Туполева»,
профессор кафедры общей химии и экологии

Каримова Роза Фиаловна,
кандидат химических наук, доцент,
ФГАОУ ВПО «Казанский национальный
исследовательский технологический
университет», доцент кафедры органической химии

Ведущая организация: ФГБУН Институт технической химии
Уральского отделения РАН, г. Пермь

Защита состоится 2 июля 2014 г. в 13⁰⁰ ч на заседании диссертационного совета Д 212.081.03 по защите диссертаций на соискание учёной степени доктора и кандидата наук в ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18, К(П)ФУ, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Электронный вариант автореферата размещен на сайте ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (www.kpfu.ru).

Отзывы на автореферат, заверенные печатью, просим направлять по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18, ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», научная часть.

Автореферат разослан «29» апреля 2014 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук, доцент



1-

Кутырева М.П.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности. Кремний-, германий-, олово- и свинецорганические соединения имеют большое практическое значение в качестве стабилизаторов пластмасс, антиоксидантов для эластомеров, ингибиторов коррозии металлов, вулканизаторов силиконовых каучуков, катализаторов полимеризации олефинов, дезинфицирующих средств, компонентов в составе необрастающих красок, противовосполительных препаратов. Олово- и свинецорганические соединения являются традиционными бактерицидами и фунгицидами. Введение дитиофосфорильной группы в молекулы кремний-, германий-, олово- и свинецорганических соединений приводит к возрастанию их антимикробного действия. Мы ожидали, что наличие асимметрических центров, а также фармакофорных фрагментов в органических заместителях у атома фосфора в этих соединениях может привести к созданию антимикробных препаратов избирательного действия. До наших исследований хиральные S-силиловые, S-гермиловые, S-станниловые и S-плюмбиловые производные дитиокислот фосфора на основе дитиофосфорилирования энантимерно чистых природных спиртов и диолов получены не были. В связи с этим синтез хиральных и фармакофорных дитиофосфорильных производных кремния, германия, олова и свинца является **актуальным** в фундаментальном и практическом аспектах.

Целью работы является синтез S-силиловых, S-гермиловых, S-станниловых и S-плюмбиловых производных дитиофосфорных, дитиофосфоновых и бисдитиофосфоновых кислот, в том числе оптически активных, на основе реакций дитиофосфорилирования энантимерно чистых, рацемических и ароматических терпеновых спиртов, природных и синтетических диолов, биоактивных гидроксифенолов и их производных, установление антимикробной активности полученных соединений.

Задачи работы включают изучение:

- 1) дитиофосфорилирования и дитиофосфонирования хлоридов кремния, германия и свинца аммониевыми солями хиральных дитиокислот фосфора, содержащими фрагменты циклических монотерпенолов;
- 2) дитиофосфонирования хлоридов кремния и свинца диаммониевыми солями бисдитиофосфоновых кислот - производных резорцина и его диэтоксилированного аналога;
- 3) дитиофосфонирования хлоридов кремния, германия, олова и свинца диаммониевыми солями бисдитиофосфоновых кислот, полученных из диметилтартрата и триэтиленгликоля;
- 4) антимикробной активности полученных S-силиловых, S-гермиловых, S-станниловых и S-плюмбиловых производных дитиокислот фосфора.

Научная новизна и теоретическая значимость работы. Впервые получены хиральные тетракис(дитиофосфонато)силаны, бис(дитиофосфонато)диметилсиланы и бис(дитиофосфонато)дифенилплюмбаны, в том числе оптически активные, с помощью реакций тетрахлорсилана, диметилдихлорсилана и дифенилдихлорплюмбана с арилдитиофосфонатами аммония на основе (S)-(-)-ментола, (R)-(+)-ментола и (R,S)-ментола. При взаимодействии трифенилхлоргермана, триэтилхлорплюмбанана и трифенилхлорплюмбана с арилдитиофосфонатами аммония, полученными из (R)-(+)- и (R,S)-ментолов, синтезированы новые хиральные S-гермил- и S-плюмбилдитиофосфонаты.

Оптически активные тетракис(дитиофосфато)силан, бис(дитиофосфато)диметилсилан, бис(дитиофосфато)дифенилплюмбан и S-плюмбилдитиофосфаты впервые получены в реакциях тетрахлорсилана, диметилдихлорсилана, дифенилдихлорплюмбана, триэтил- и трифенилхлорплюмбанов с дитиофосфатом аммония на основе (1S)-эндо-(-)-борнеола. Реакции дитиофосфата аммония, полученного из (1S,1R)-экзо-изоборнеола, с тетрахлорсиланом, дифенилдихлорплюмбаном и триэтилхлорплюмбаном привели к образованию тетракис(дитиофосфато)силана, бис(дитиофосфато)дифенилплюмбана и S-триэтилплюмбилдитиофосфата в виде смеси изомеров, соответственно.

В реакциях дитиофосфата аммония на основе (1*R*)-эндо-(+)-фенхилового спирта с тетрахлорсиланом, диметилдихлорсиланом, дифенилдихлорплюмбаном и триэтилхлорплюмбаном получены новые оптически активные тетракис(дитиофосфато)силан, бис(дитиофосфато)диметилсилан, бис(дитиофосфато)дифенилплюмбан и S-триэтилплюмбилдитиофосфат.

Впервые получены ароматические тетракис(дитиофосфато)силан, бис(дитиофосфато)диметилсилан, бис(дитиофосфато)дифенилплюмбан, S-триэтилплюмбилдитиофосфат, бис(арилдитиофосфонато)дифенилплюмбан и S-триэтилплюмбил(арил)дитиофосфонат при взаимодействии тетрахлорсилана, диметилдихлорсилана, дифенилдихлорплюмбана и триэтилхлорплюмбана с дитиофосфатом и арилдитиофосфонатом аммония с фрагментом природного ароматического терпенола – тимола.

Впервые получены S,S-дисиловые и S,S-диплюмбиловые производные бисдитиофосфоновых кислот, в том числе оптически активные, на основе резорцина и его дигидроксизтоксилированного производного, (2*S*,3*S*)-(+)-диметилтартрата и триэтиленгликоля.

Теоретическая значимость работы состоит в получении новых хиральных, в том числе оптически активных фосфорорганических соединений путём введения асимметрического атома углерода в молекулы S-силиловых, S-гермиловых, S-станниловых и S-плюмбиловых производных дитиокислот фосфора.

Практическая значимость работы состоит в разработке препаративных методов синтеза оптически активных фосфорсероорганических соединений, содержащих одну или несколько дитиофосфорильных и дитиофосфонильных групп у атомов четырехкоординированных кремния, германия, олова и свинца. Исходя из ароматических спиртов и диолов, таких как тимол, резорцин и его производные, получены дитиофосфаты, дитиофосфонаты и бисдитиофосфонаты кремния, германия, олова и свинца с фармакоформными ароматическими группами.

Среди синтезированных S-гермиловых и S-плюмбиловых производных дитиокислот фосфора найдены вещества, обладающие антимикробной активностью на уровне или выше эталонов (ампициллин, пенициллин и хлоргексидин). Антимикробная активность S-трифенилплюмбилового производного на основе рацемического ментола вдвое превышает активность дитиофосфоната с S-триэтилплюмбиловым заметителем. Наибольшей антимикробной активностью обладают S-плюмбилдитиофосфонаты, полученные из (*R*)-(+)-ментола, по сравнению с соответствующими производными на основе рацемического ментола. Наиболее широкий спектр антимикробного действия проявляют диплюмбилбисдитиофосфонаты на основе резорцинов, тогда как соответствующие дисиловые производные активностью не обладают. Диплюмбиловые производные дитиокислот фосфора показывают более высокую антимикробную активность по сравнению с моноплюмбиловыми производными.

Методы исследования. В работе использован тонкий органический синтез, элементный анализ, тонкослойная хроматография, спектроскопия ЯМР ^{31}P , ^1H и ^{13}C , ИК спектроскопия, масс-спектрометрия электронного удара и химической ионизации, MALDI TOF и электрораспылительной ионизации (ESI), поляриметрия.

Положения, выносимые на защиту.

1) методы синтеза новых хиральных и содержащих нехиральные фармакоформные группы S-силиловых, S-гермиловых, S-станниловых и S-плюмбиловых производных дитиофосфорных, дитиофосфоновых и бисдитиофосфоновых кислот;

2) реакции тетрахлорсилана, диметилдихлорсилана, триметилхлорсилана, трифенилхлоргермана, триметилхлорстаннана, триэтилхлорплюмбана, трифенилхлорплюмбана и дифенилдихлорплюмбана с хиральными и содержащими нехиральные фармакоформные группы аммониевыми солями дитиофосфорных, дитиофосфоновых и бисдитиофосфоновых кислот, позволяющие получать S-силиловые, S-гермиловые, S-станниловые и S-плюмбиловые производные соответствующих дитиокислот фосфора;

3) структура S-силиловых, S-гермиловых, S-станниловых и S-плюмбиловых производных дитиофосфорных, дитиофосфоновых и бисдитиофосфоновых кислот, содержащих хиральные центры и фармакофорные ароматические группы.

Список публикаций. Основное содержание диссертационной работы представлено в 19 публикациях, включая 4 статьи в научных журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных журналов, тезисах 15 докладов, доложенных на Всероссийских и международных конференциях.

Степень достоверности результатов. Научные результаты получены на основе экспериментальных материалов при использовании современных методов исследований. В диссертационной работе предложены новые пути решения проблемы получения биологически активных хиральных, в том числе оптически активных S-силиловых, S-гермиловых, S-станниловых и S-плюмбиловых производных дитиокислот фосфора, исходя из энантиомерно чистых терпеновых спиртов и природных диолов.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на итоговой научной конференции ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (2012 г.), VII, VIII, IX, X и XI научных конференциях молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского университета «Материалы и технологии XXI века» (Казань, 2007 г., 2008 г., 2009 г., 2011 г., 2012 г.); XV-ной международной конференции по химии соединений фосфора (г. Санкт-Петербург, 2008 г.), международных конференциях «Первый кластер конференций ChemWasteChem» (г. Санкт-Петербург, 2010 г.), «Renewable wood and plant resources: chemistry, technology, pharmacology, medicine» (г. Санкт-Петербург, 2011 г.), международном конгрессе, посвященном 150-летию теории Бутлерова строения органических соединений (г. Казань, 2011 г.), Всероссийской конференции «Современные проблемы химической науки и образования», посвященной 75-летию со дня рождения В.В. Кормачева (Чебоксары, 2012 г.), II-ой Всероссийской молодежной научной конференции «Химия и технология новых веществ и материалов» (г. Сыктывкар, 2012 г.), V Всероссийской конференции «Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья» (г. Барнаул, 2012 г.) и 19 международной конференции по химии фосфора (г. Роттердам, Нидерланды, 2012 г.).

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, трёх глав, заключения, списка цитированной литературы из 162 литературных ссылок, приложения, 3 таблиц и 55 рисунков. В главе 1 приведён литературный обзор по синтезу S-силиловых, S-гермиловых, S-станниловых и S-плюмбиловых производных дитиокислот фосфора. Полученные экспериментальные результаты обсуждаются в главе 2. Глава 3 представляет собой описание экспериментов. Рисунки спектров полученных соединений представлены в приложении.

Работа выполнена на кафедре высокомолекулярных и элементоорганических соединений и в лаборатории фосфорорганических соединений отдела химии элементоорганических соединений Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» по теме «Новые фосфорорганические экстрагенты, мембранные переносчики, биоактивные вещества, катализаторы и присадки» (код темы по ГРНТИ 31.21.29) и при финансовой поддержке гранта РФФИ № 11-03-00264-а «Дитиофосфорильный синтон как основа для синтеза новых тиокислот четырёхкоординированного фосфора и их производных, в том числе с хиральными центрами».

Автор работы благодарит научного руководителя профессора Низамова И.С. за внимание к работе, профессора Черкасова Р.А., принимавшего участие в обсуждении отдельных результатов работы, а также специалистов, проводивших регистрацию спектров и биологические испытания соединений: Сякаева В.В., Ктомас С.В., Аветисову К.В. (спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P); Вандюкова А.Е., Звереву Е.Е., Герасимову Т.П. (ИК спектры), Мусина Р.З., Ризванова И.Х., Шарафутдинову Д.Р. (масс-спектры); Антипова В.А., Саттарову Л.Ф., Поздеева

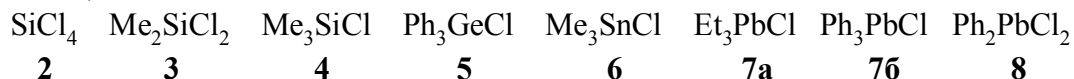
О.К., Глушко Н.И., Лисовскую С.А. (исследования на антимикробную активность), Зобова В.В. и Миннеханову О.А. (исследования токсичности соединений).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Основными методами синтеза S-элементоорганических производных дитиокислот фосфора являются реакции протодеметаллирования и реакции дитиофосфатов аммония с хлоридами элементов. Преимуществом второго подхода, который мы выбрали, является то, что в отличие от дитиокислот фосфора с неприятным запахом их аммониевые соли представляют собой твёрдые вещества, практически не имеют запаха, удобны в экспериментальной работе. Образующийся в этих реакциях осадок хлорида аммония легко отделяется фильтрованием и не загрязняет получаемые S-элементоорганические производные дитиокислот фосфора.

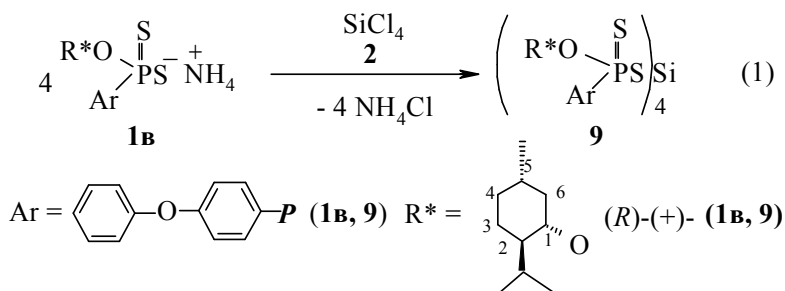
1. Дитиофосфорилирование и дитиофосфонирование хлоридов кремния, германия и свинца аммониевыми солями хиральных дитиокислот фосфора на основе циклических монотерпенолов

Доступными источниками сырья, содержащими гидроксильные группы, являются природные спирты, особенно терпенового ряда, выделяемые из растительного сырья (хвои и живичной смолы), прежде всего (*S*)-(-)-ментол, (*R*)-(+)-ментол, (*R,S*)-ментол, (1*S*)-эндо-(-)-борнеол, (*R,S*)-изоборнеол, (1*R*)-эндо-(+)-фенхильный спирт и тимол. Эти хиральные и ароматические синтоны могут быть введены в молекулы органических производных элементов 14-ой группы с целью создания элементоорганических производных дитиокислот фосфора с хиральными центрами и фармакофорными ароматическими группами. Для решения этой проблемы дитиофосфорные, дитиофосфоновые и бисдитиофосфоновые кислоты, полученные недавно в нашей лаборатории на основе дитиофосфорилирования и дитиофосфонирования терпенолов и природных диолов, использованы нами в виде их аммониевых или диаммониевых солей в реакциях с хлоридами органических производных кремния, германия, олова и свинца:



1.1 Дитиофосфонирование хлоридов кремния, германия и свинца аммониевыми солями дитиофосфоновых кислот на основе ментолов

Установлено, что реакция аммониевой соли O-1-(1*S*,2*R*,5*S*)-(+)-2-изо-пропил-5-метилциклогексил-4-феноксифенилдитиофосфоновой кислоты **1в**, полученной из (*R*)-(+)-ментола, с тетрахлорсиланом **2** происходит при 80 °C в бензоле в течение 2 ч и приводит к образованию тетракис[S-O-1-(1*S*,2*R*,5*S*)-(+)-2-изо-пропил-5-метилциклогексил-4-феноксифенилдитиофосфонато]силана **9** (реакция 1).

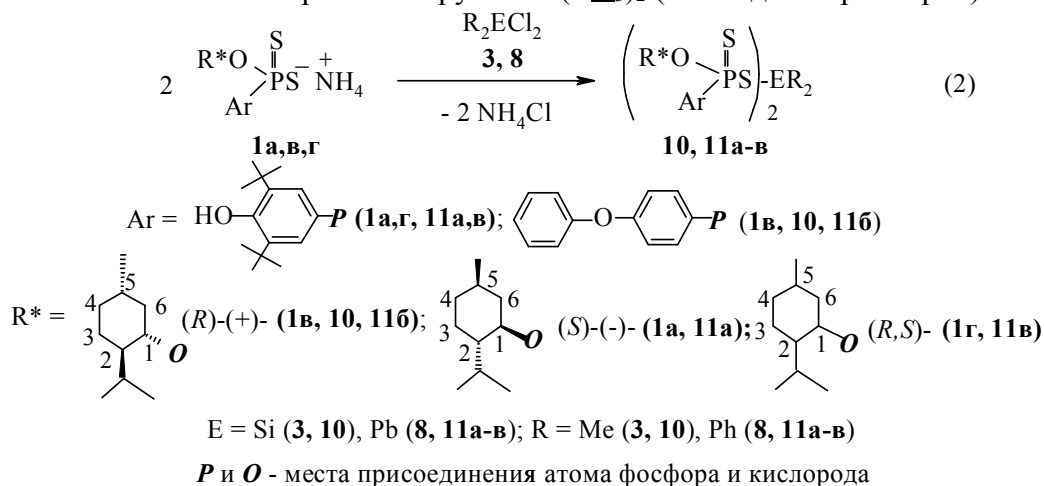


P и *O* - места присоединения атома фосфора и кислорода

В выбранных условиях реакция протекает с замещением всех атомов хлора, что подтверждено с помощью пробы Бейльштейна на содержание хлора. Для установления структу-

ры соединения **9** и представленных ниже продуктов использованы методы спектроскопии ЯМР ^{31}P , ^1H и ^{13}C , ИК спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Соединение **9** образуется в виде смеси диастереомеров, поскольку имеется несколько хиральных центров: атомы углерода в О-ментильном заместителе и четырехкоординированный атом фосфора. В спектре ЯМР ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ продукта **9** в бензоле содержится уширенный сигнал при δ_{P} 83.0 м.д., который практически совпадает с сигналом соответствующей дитиокислоты фосфора и согласуется с монодентатной координацией дитиофосфонильного лиганда с атомом кремния.

С целью более широкого варьирования структуры хиральных S-силиловых эфиров дитиокислот фосфора в реакции с дитиофосфонатами аммония мы ввели дихлориды кремния. Установлено, что диметилдихлорсилан **3** реагирует с дитиофосфонатом аммония на основе (*R*)-(+)-ментола **1в** (бензол, 80 °С, 2 ч) с образованием бис[S-O-1-(1*S*,2*R*,5*S*)-(+)-2-изо-пропил-5-метилциклогексил-4-феноксифенилдитиофосфонато]диметилсилана **10** с выходом 86 % (реакция 2). В спектрах ЯМР ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ сигналы дитиофосфонатосиланов **9** и **10** совпадают (δ_{P} 83.0 м.д.). В спектре ЯМР ^1H соединения **10** в CDCl_3 два синглета при δ 0.10 и 0.12 м.д. относятся к метильным протонам группы $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ (смесь диастереомеров).

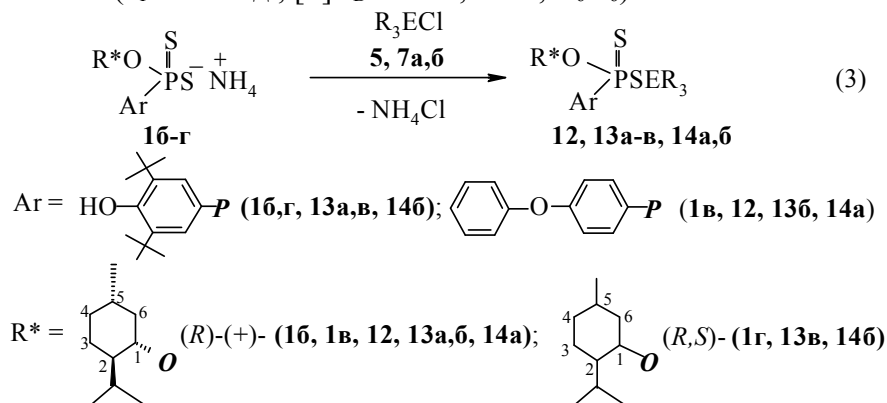


Дифенилдихлорплюмбан **8**, содержащий лабильные связи Pb-Cl , при взаимодействии с дитиофосфонатом аммония **1в** (бензол, 80 °С, 2 ч) образует оптически активный бис[S-O-(1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-2-изо-пропил-5-метилциклогексил-3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилдитиофосфонато]дифенилплюмбан **11б** ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} +41.0^\circ$, с 1.0, C_6H_6). Спектр ЯМР ^1H продукта **11б** содержит два мультиплета при δ 6.97 и 7.61 м.д. от протонов фенильных заместителей у атома свинца (фрагмент $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{Pb}$). В реакции дифенилдихлорплюмбана **8** с дитиофосфонатом аммония **1а** на основе (*S*)-(-)-ментола выделен бис[S-O-(1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-2-изо-пропил-5-метилциклогексил-3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилдитиофосфонато]дифенилплюмбан **11а**, который в спектре ЯМР ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ имеет уширенный сигнал в области низкого поля (δ_{P} 96.0 м.д.), что соответствует бидентатной координации дитиофосфонильных лигандов с атомом свинца. Образование соединения **11а** в виде смеси диастереомеров подтверждено тем фактом, что в спектре ЯМР ^1H обнаружено удвоение сигналов протонов. Так, при δ 0.83 и 0.86 м.д. находятся два дублета от метильных протонов группы $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ($^3J_{\text{HH}}$ 6.0 Гц).

Аналогично получен бис[S-O-1-(*R,S*)-2-изо-пропил-5-метилциклогексил-4-феноксифенилдитиофосфонато]дифенилплюмбан **11в** в виде смеси изомеров в реакции дифенилдихлорплюмбана **8** с дитиофосфонатом аммония **1г**, синтезированного на основе рацемического ментола.

Таким образом, тетрагидриды и диорганилдихлориды кремния и свинца гладко вступают с хиральными дитиофосфонатами аммония в реакции замещения всех атомов хлора.

Учитывая полученные результаты, можно ожидать столь же гладкого замещения атомов хлора в трифенилхлоргермане **5**, триэтилхлорплюмбане **7а** и трифенилхлорплюмбане **7б** в реакции с дитиофосфонатами аммония **1б-г** (бензол, 80 °С, 2 ч, реакция 3). Кристаллический S-триэтилплюмбил-О-1-(1*S*,2*R*,5*S*)-(+)-2-*изо*-пропил-5-метилциклогексил-3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилдитиофосфонат **13а** в спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ в бензоле имеет сигнал при δ_{P} 95.7 м.д. В этой же области спектра ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ находится сигнал S-триэтилплюмбил-О-1-(1*S*,2*R*,5*S*)-(+)-2-*изо*-пропил-5-метилциклогексил-4-феноксифенилдитиофосфоната **13б** (δ_{P} 94.1 м.д., $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +45.0^\circ$, с 0.5, C₆H₆).



E = Ge (**5, 12**), Pb (**7а,б, 13а-в, 14а,б**); R = Et (**7а, 13а,б, 14б**), Ph (**5, 7б, 12, 13в, 14а**)

P и *O* - места присоединения атома фосфора и кислорода

При нагревании смеси дитиофосфоната аммония **1в** с трифенилхлорплюмбаном **7б** выделен оптически активный S-трифенилплюмбил-О-1-(1*S*,2*R*,5*S*)-(+)-2-*изо*-пропил-5-метилциклогексил-4-феноксифенилдитиофосфонат **14а** ($[\alpha]^{20}_{\text{D}} +30.7^\circ$, с 1.0, C₆H₆). Продукт **14а** в спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ в бензоле даёт сигнал при δ_{P} 92.7 м.д., что отличается от германийсодержащего аналога **12** (δ_{P} 84.6 м.д.). В спектре ЯМР ^1H в CDCl₃ продукта **14а**, представляющего собой смесь диастереомеров, находятся два дублета при δ 0.93 и 0.95 м.д. от метильных протонов группы (CH₃)₂CH ($^3J_{\text{HH}}$ 6.5 Гц). В масс-спектре MALDI TOF соединения **14а** (матрица – *n*-нитроанилин, бензол) имеется пик m/z 883, соответствующий иону [M + H + Na]⁺.

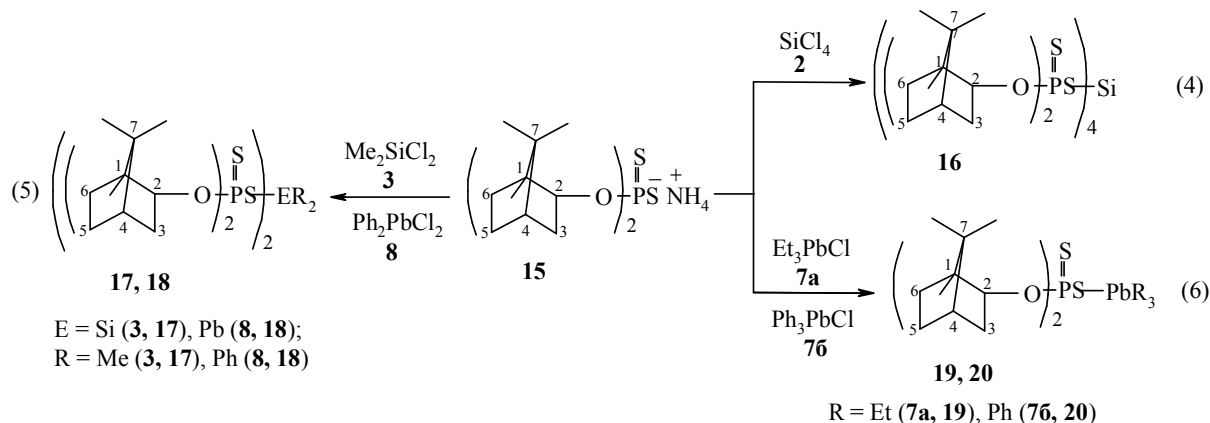
Взаимодействие рацемического дитиофосфоната аммония **1г** с триэтилхлорплюмбаном **7б** приводит к образованию смеси изомеров S-трифенилплюмбил-О-1-(*R,S*)-2-*изо*-пропил-5-метилциклогексил-3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилдитиофосфоната **13в** с выходом 85 %. Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ продукта **13в** содержит уширенный сигнал при δ_{P} 94.4 м.д. В спектре ЯМР ^1H соединения **13в** в CDCl₃ дублет от фенильных протонов группы 2,6-C₆H₂P ($^3J_{\text{PH}}$ 16.0 Гц) находится при δ 7.24 м.д.

Смесь изомеров S-плюмбилового производного дитиофосфоновой кислоты получен при замене трифенилхлорплюмбана **7б** на триэтилхлорплюмбан **7а**. S-Триэтилплюмбил-О-1-(*R,S*)-2-*изо*-пропил-5-метилциклогексил-3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилдитиофосфонат **14б** имеет сигнал в спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ при δ_{P} 95.6 м.д. В ИК спектре полоса поглощения связи P=S смещена в область низких частот и находится при ν 635 см⁻¹.

1.2 Дитиофосфорилирование хлоридов кремния и свинца аммониевыми солями дитиофосфорной кислоты на основе (1*S*)-эндо-(–)-борнеола

Наряду с изомерами ментола как моноциклического терпенола в качестве источника хиральности мы использовали бициклические терпеновые спирты. В ряду последних мы выбрали (1*S*)-эндо-(–)-борнеол, (1*S*,1*R*)-экзо-изоборнеол и (1*R*)-эндо-(+)-фенхильный спирт как наиболее доступные. Полученная на основе (1*S*)-эндо-(–)-борнеола аммониевая соль О,О-ди{эндо-(1*S*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил}-(–)-дитиофосфорной кислоты **15**

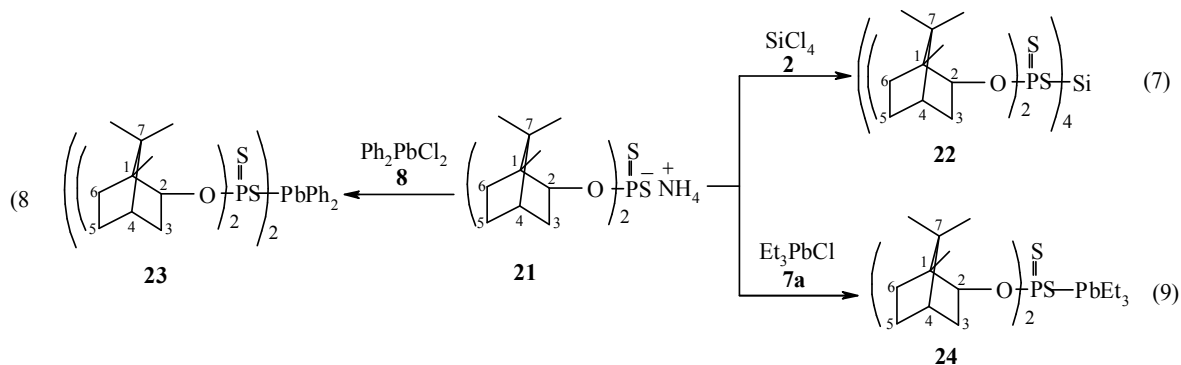
введена нами в реакции с тетрахлорсиланом **2** (реакция 4), диметилдихлорсиланом **3** и дифенилдихлорплюмбаном **8** (реакция 5), триэтилхлорплюмбаном **7a** и трифенилхлорплюмбаном **7b** (реакция 6, бензол, 80 °С, 2 ч) с образованием тетракис[S-(О,О-ди{эндо-(1*S*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил}-(-)-дитиофосфато)]силана **16** (δ_r 86.0 м.д., $[\alpha]_D^{20}$ -15.0°, с 0.9, C₆H₆), кристаллического бис[S-(О,О-ди{эндо-(1*S*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил}-(-)-дитиофосфато)]диметилсилана **17** (δ_r 86.3 м.д.), бис[S-(О,О-ди{эндо-(1*S*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил}-(-)-дитиофосфато)]дифенилплюмбана **18** (δ_r 98.5 м.д.), S-триэтилплюмбил-О,О-ди{эндо-(1*S*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил}-(-)-дитиофосфата **19** (δ_r 98.9 м.д.) и S-трифенилплюмбил-О,О-ди{эндо-(1*S*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил}-(-)-дитиофосфата **20** (δ_r 100.0 м.д.). В спектре ЯМР ¹H продукта **17** в CDCl₃ метильные протоны у атома кремния (CH₃)₂Si проявляются в виде двух синглетов при δ 0.10 и 0.12 м.д., что обусловлено образованием смеси диастереомеров.



Таким образом, дитиофосфорилирование хлоридов кремния и свинца аммониевыми солями дитиофосфорной кислоты на основе (1*S*)-эндо-(-)-борнеола является эффективным способом введения в молекулы S-силил- и S-плюмбилдитиофосфатов хиральных групп природного происхождения.

1.3 Дитиофосфорилирование хлоридов кремния и свинца аммониевыми солями дитиофосфорной кислоты на основе (1*S*,1*R*)-экзо-изоборнеола

На основе (1*S*,1*R*)-экзо-изоборнеола в нашей лаборатории недавно синтезирован О,О-ди{экзо-(1*S*,1*R*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил}-дитиофосфат аммония **21** в виде смеси изомеров (Низамов И.С., Черкасов Р.А. с сотр., ЖОХ. 2012. **82**. С. 1753-1754). Из соли **21** мы в реакциях с тетрахлорсиланом **2** (реакция 7), дифенилдихлорплюмбаном **8** (реакция 8) и триэтилхлорплюмбаном **7a** (реакция 9) (80 °С, 2 ч, бензол) получили тетракис[S-(О,О-ди{экзо-(1*S*,1*R*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил} дитиофосфато)]силан **22** (выход 92 %, δ_r 83.2 м.д.), бис[S-(О,О-ди{экзо-(1*S*,1*R*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил} дитиофосфато)]дифенилплюмбан **23** (δ_r 97.7 м.д.), S-триэтилплюмбил-О,О-ди{экзо-(1*S*,1*R*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил} дитиофосфат **24** (δ_r 95.0 м.д.).

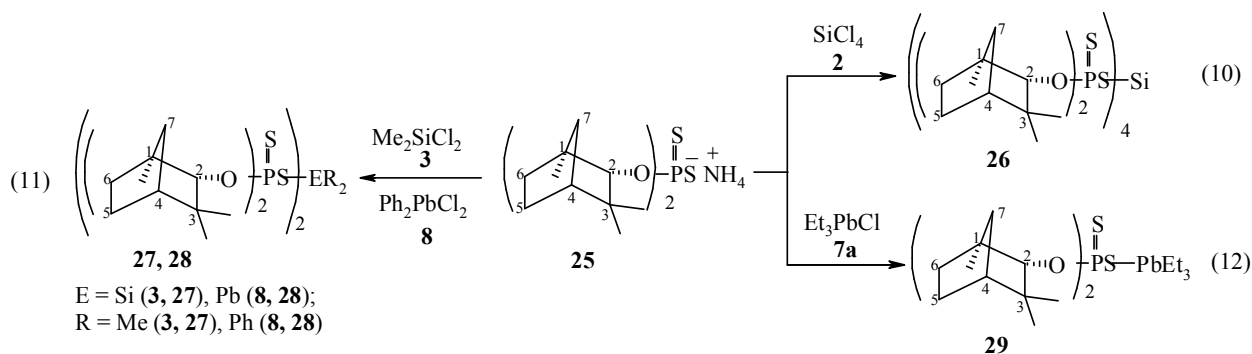


В спектре ЯМР ^1H соединения **23** в CDCl_3 метильные протоны группы $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ дают четыре синглета при δ 0.93, 0.95, 1.05 и 1.08 м.д., что отражает образование смеси изомеров.

Таким образом, реакции (7-9) представляют собой эффективные способы получения S-силиловых и S-плюмбиловых производных дитиофосфорных кислот на основе рацемического экзо-изоборнеола.

1.4 Дитиофосфорилирование хлоридов кремния и свинца аммониевыми солями дитиофосфорной кислоты на основе (1R)-эндо-(+)-фенхилового спирта

В ряду бициклических монотерпеновых спиртов (1R)-эндо-(+)-фенхильный спирт был использован в нашей лаборатории для синтеза аммониевой соли О,О-ди{эндо-(1R)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил}-(+)-дитиофосфорной кислоты **25** (Низамов И.С., Черкасов Р.А. с сотр., 2011 г.). Установлено, что реакции дитиофосфата аммония **25** с тетрахлорсиланом **2** (реакция 10), диметилдихлорсиланом **3**, дифенилдихлорплюмбаном **8** (реакция 11) и триэтилхлорплюмбаном **7a** (реакция 12) (80 °С, 2 ч, бензол) приводят к образованию тетракис[S-(О,О-ди{эндо-(1R)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил}-(+)-дитиофосфато)]силана **26** (выход 90 %, δ_r 87.4 м.д.), бис[S-(О,О-ди{эндо-(1R)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил}-(+)-дитиофосфато)]диметилсилана **27** (δ_r 87.4 м.д.), бис[S-(О,О-ди{эндо-(1R)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил}-(+)-дитиофосфато)]дифенилплюмбана **28** (δ_r 99.9 м.д.), S-триэтилплюмбил-(О,О-ди{эндо-(1R)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил}-(+)-дитиофосфата) **29** (δ_r 98.5 м.д.).



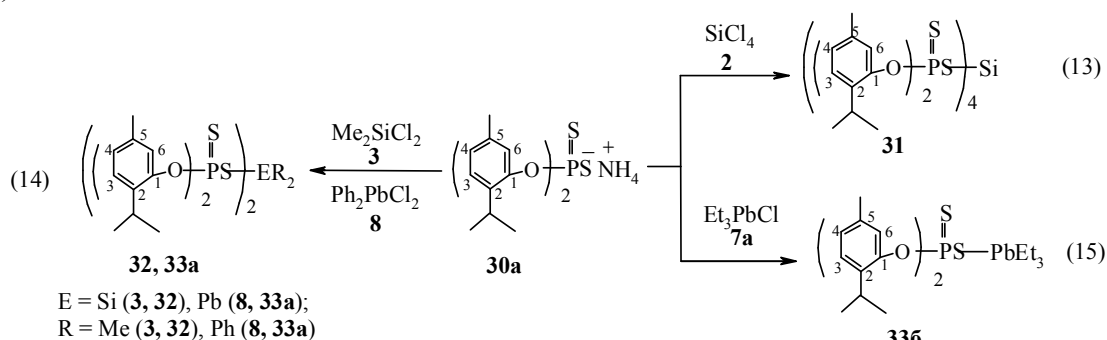
В спектре ЯМР ^1H соединения **27** метильные протоны группы $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ проявляются в виде двух синглетов при δ 0.097 и 0.102 м.д. S-Плюмбиловое производное **28** даёт при δ 7.35-8.32 м.д. мультиплет от фенильных протонов группы $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{Pb}$. Триплет при δ 1.82 м.д. и квартет при δ 2.22 м.д. принадлежат соответственно метильным и метиленовым протонам этильных групп у атома свинца (фрагмент $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{Pb}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.9 Гц) S-триэтилплюмбилового производного **29**.

Таким образом, (1R)-эндо-(+)-фенхильный спирт, так же как и (S)-(-)-ментол, (R)-(+)-ментол, (R,S)-ментол, (1S)-эндо-(-)-борнеол и (R,S)-изоборнеол, служит источником хиральности при дитиофосфорилировании сульфидами фосфора с образованием дитиофосфорных кислот, в том числе оптически активных, используемых для синтеза соответствующих S-силиловых и S-плюмбиловых производных.

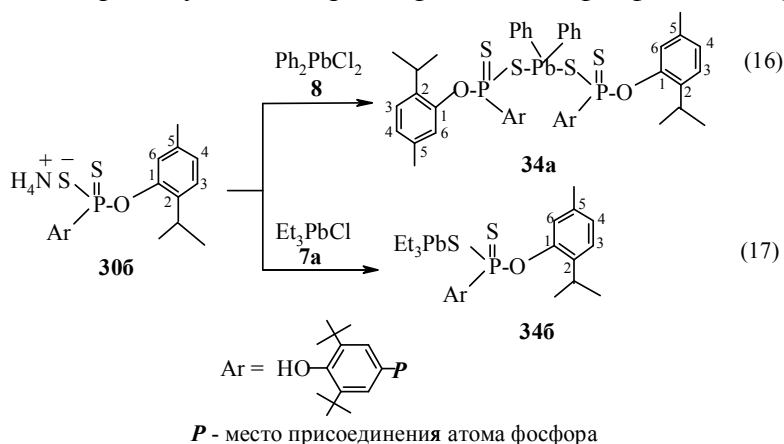
1.5 Дитиофосфорилирование и дитиофосфонирувание хлоридов кремния и свинца аммониевыми солями дитиофосфорной кислоты на основе тимола

Тимол как один из наиболее доступных ароматических монотерпеновых спиртов является весьма привлекательным источником потенциальных фармакофорных фрагментов биоактивных синтетических препаратов при разработке стратегии получения новых биологически активных соединений. Недавно в нашей лаборатории на основе реакции тимола с тетрафосфордекасульфидом в бензоле (50 °С, 2 ч) с последующей обработкой аммиаком синтезирована аммониевая соль О,О-ди(2-изо-пропил)-5-метилфен-1-илдитиофосфорной ки-

слоты **30a** (Низамов И.С., Черкасов Р.А. с сотр., ЖОрХ. 2013. **49**. С. 49-150). Мы ввели дитиофосфат аммония **30a** в реакции с тетрахлорсиланом **2** (реакция 13), диметилдихлорсиланом **4** и дифенилдихлорплумбаном **8** (в мольном соотношении 1:2, реакция 14), триэтилхлорплумбаном **7a** (реакция 16, 80 °С, 2 ч, бензол) и получили тетракис[О,О-ди(2-изо-пропил)-5-метилфен-1-илдитиофосфато]силан **31** (выход 98 %, δ_r 76.4 м.д.), бис[О,О-ди(2-изо-пропил)-5-метилфен-1-илдитиофосфато]диметилсилан **32** (выход 77 %, δ_r 76.5 м.д.) и бис[О,О-ди(2-изо-пропил)-5-метилфен-1-илдитиофосфато]дифенилплумбан **33a** (выход 72 %, δ_r 92.7 м.д.), S-триэтилплумбил-(О,О-ди(2-изопропил-5-метилфенил)дитиофосфат **33b** (выход 78 %, δ_r 95.0 м.д.). Спектр ЯМР ^1H продукта **31** в CDCl_3 содержит интенсивный дублет при δ 1.27 м.д. от протонов двух геминальных метильных групп *изо*-пропильной группы $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ($^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Гц). Протоны метильного заместителя дают синглет при δ 2.30 м.д. Септет при δ 3.19 м.д. относится к метиновому протону *изо*-пропильного заместителя $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ($^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Гц). В спектре ЯМР ^1H соединения **32** в CDCl_3 метильные протоны у атома кремния $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ проявляются в виде синглета при δ 0.14 м.д. В спектре ЯМР ^1H продукта **33a** к сигналам протонов тимольного фрагмента присоединяется мультиплет от фенильных протонов у атома свинца (фрагмент $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{Pb}$) в области δ 6.97-8.08 м.д. Метильные и метиленовые протоны этильных заместителей у атома свинца (фрагмент $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{Pb}$) соединения **33b** в спектре ЯМР ^1H в CDCl_3 дают соответственно триплет и квартет при δ 1.79 и 2.22 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 7.7 Гц).



На основе тимола в реакции с 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидом получена аммониевая соль О-(2-изо-пропил)-5-метилфен-1-ил-3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилдитиофосфоновой кислоты **30b**, которая при взаимодействии с дифенилдихлорплумбаном **8** (реакция 16) и триэтилхлорплумбаном **7a** (реакция 17) (80 °С, 2 ч, бензол) образует бис[S-О-(2-изо-пропил)-5-метилфен-1-ил-3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилдитиофосфато]-дифенилплумбан **34a** (выход 82 %, δ_r 100.4 м.д.) и S-триэтилплумбил-О-(2-изо-пропил)-5-метилфен-1-ил-3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилдитиофосфонат **34b** (δ_r 100.2 м.д.).



Спектр ЯМР ^1H соединения **34a** в CDCl_3 содержит мультиплеты с центрами при δ 7.31, 7.42 и 7.52 м.д., принадлежащих фенильным протонам группы $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{Pb}$. Спектр ЯМР

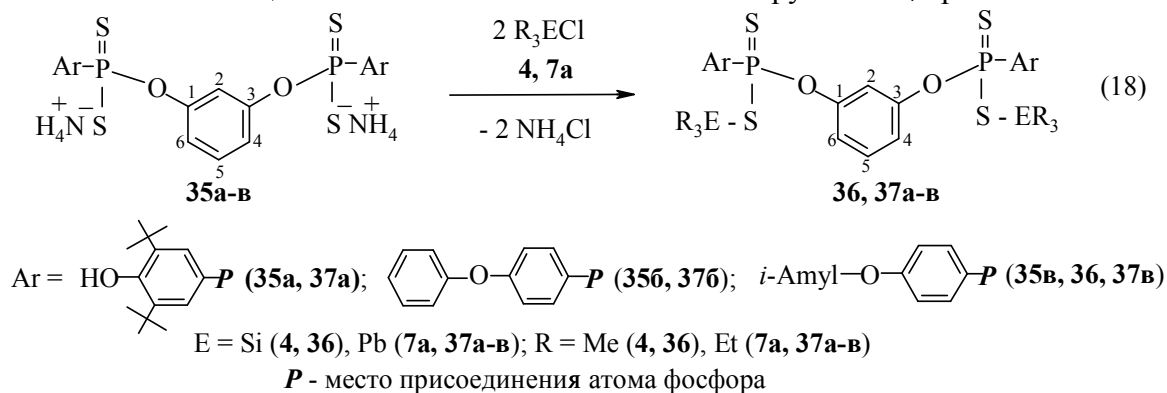
^1H продукта **34б** в CDCl_3 включает триплет и кватрлет при δ 1.80 и 2.21 м.д., принадлежащие соответственно метильным и метиленовым протонам этильных заместителей $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{Pb}$ и $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{Pb}$ ($^3J_{\text{HH}}$ 7.9 Гц).

Таким образом, в результате проведенных исследований получены новые S-силиловые и S-плюмбиловые производные дитиофосфорной кислоты на основе природного ароматического терпенола – тимола.

2. Дитиофосфорирование хлоридов кремния и свинца диаммониевыми солями бисдитиофосфоновых кислот на основе резорцина и его диэтоксилированного производного

S-Элементоорганические производные дитиокислот фосфора могут быть получены не только при дитиофосфорилировании терпеновых спиртов в качестве природного сырья, но и на основе синтетических двухатомных спиртов и фенолов. Особенностью строения бисдитиофосфоновых кислот является наличие двух терминальных групп $\text{S}=\text{P}-\text{SH}$, которые могут быть функционализированы с образованием, в зависимости от их строения, открытоцепных или циклических структур. Полученные в реакции 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидов с резорцином в мягких условиях бисдитиофосфоновые кислоты (Низамов И.С., Бурилов А.Р., Пудовик М.А. с сотр., J. Sulfur Chem. 2011. **32**. Р. 413-417) превращены в соответствующие диаммониевые соли **35а-в**. Можно было ожидать, что диаммониевые соли бисдитиофосфоновых кислот на основе резорцина в реакциях с хлоридами кремния и свинца могут образовывать трудноразделимые смеси моно- и дизамещенных продуктов. Поэтому мы использовали исходные соединения в таких соотношениях, чтобы получались продукты полного замещения.

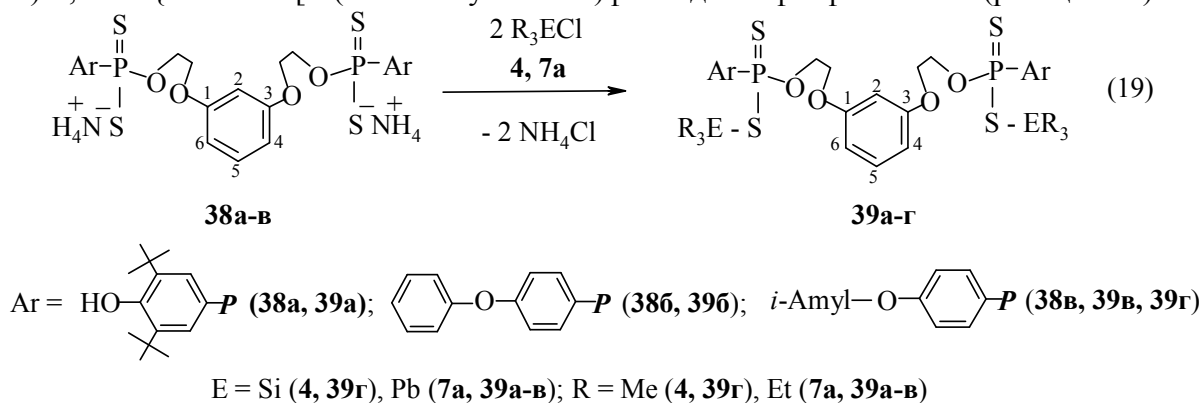
Установлено, что оптимальными условиями для синтеза дисилилированного производного **36** в реакции диаммониевой соли O,O' -(бензол-1,3-диил)-1,3-бис{[4-(3-метилбутилокси)]фенилдитиофосфоновой} кислоты **35в** с триметилхлорсиланом **3** является нагревание реагентов в мольном соотношении 1:2 при 80 °С в течение 2 ч в бензоле (реакция 18). Спектр ЯМР ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ бис(S-триметилсил)- O,O' -(бензол-1,3-диил)-1,3-бис{[4-(3-метилбутилокси)]фенил} дитиофосфоната **36** в бензоле содержит два сигнала при δ 86.53 и 86.90 м.д. в соотношении 1:1, что обусловлено образованием смеси диастереомеров. В спектре ЯМР ^1H продукта **36** в CDCl_3 при δ 0.09 м.д. имеется сигнал от метильных протонов у атома кремния (фрагмент $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$). Триплет от метиленовых протонов у атома кислорода *изо*-амильной группы (фрагмент OCH_2CH_2) находится при δ 4.07 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 6.5 Гц). Замещение аммониевых групп подтверждается отсутствием в ИК спектрах продуктов интенсивных широких полос поглощения валентных колебаний связи в группе NH_4 при 3400-3600 cm^{-1} .



В реакциях триэтилхлорплюмбана **7а** с бисдитиофосфонатами аммония **35а-в** (80 °С, 2 ч, бензол) выделены бис(S-триэтилплюмбил)- O,O' -(бензол-1,3-диил)-1,3-бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилдитиофосфонат **37а**, бис(S-триэтилплюмбил)- O,O' -(бензол-1,3-диил)-1,3-бис(4-феноксифенилдитиофосфонат **37б**, бис(S-триэтилплюмбил)- O,O' -(бензол-

1,3-диил)-1,3-бис{[4-(3-метилбутилокси)]фенилдитиофосфонат **37в** с сигналами при δ_r 101.27, 99.59 и 103.6 м.д., соответственно. Триплет метильных протонов этильных групп у атомов свинца $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{Pb}$ продукта **37б** расположен при δ 1.81 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), тогда как в соединении **37в** соответствующий триплет смещён в сильное поле (δ 1.14 м.д., $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц). Метиленовые протоны этих же заместителей $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{Pb}$ соединения **37б** дают квартет при δ 2.21 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), в то время как соответствующий квартет от продукта **37в** сдвинут в сторону сильного поля (δ 1.78 м.д., $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц).

На основе реакции 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидов с 1,3-бис(2-гидроксиэтокси)бензолом недавно получены О,О'-бензол-1,3-бис[этокси-2-(арилдитиофосфоновые)] кислоты (Низамов И.С., Бурилов А.Р., Пудовик М.А. с сотр., ЖОХ. 2012. **82**. С. 349-350), диаммониевые соли которых **38а-в** мы ввели в реакции с триэтилхлорплюмбаном **7а** и триметилхлорсиланом **4** (80 °С, 2 ч, бензол) с образованием бис(S-триэтилплюмбил)-О,О'-(бензол-1,3-диил)-1,3-бис[этокси-2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилдитиофосфоната)] **39а**, бис(S-триэтилплюмбил)-О,О'-(бензол-1,3-диил)-1,3-бис[этокси-2-(4-феноксифенилдитиофосфоната)] **39б**, бис(S-триэтилплюмбил)-О,О'-(бензол-1,3-диил)-1,3-бис{этокси-2-[4-(3-метилбутилокси)фенилдитиофосфоната]} **39в** и бис(S-триметилсилил)-О,О'-(бензол-1,3-диил)-1,3-бис{этокси-2-[4-(3-метилбутилокси)фенилдитиофосфоната]} **39г** (реакция 19).



P - место присоединения атома фосфора

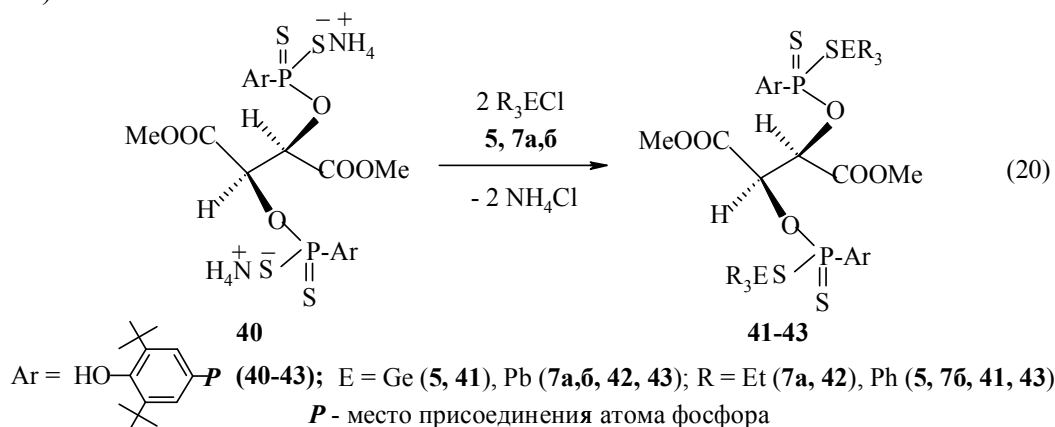
Сигналы ЯМР $^{31}\text{P}-\{^1\text{H}\}$ в бензоле диплюмбиловых производных **39а** (δ_r 100.0 м.д.), **39б** (δ_r 99.2 м.д.), **39в** (δ_r 100.5 м.д.) находятся в низком поле относительно химического сдвига ядер атомов фосфора дисилилового эфира **39г** (δ_r 88.4 м.д.). При сравнении спектров ЯМР ^1H диплюмбилового производного **39в** и дисилилового эфира **39г**, полученных на основе *изо*-амилфенилового эфира, можно отметить, что в спектре дисилилового эфира **39г** имеется интенсивный синглет при δ 0.31 м.д. от метильных протонов у атома кремния $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$, в то время, как диплюмбиловое производное **39в** даёт триплет и квартет при δ 1.79 и 2.19 м.д. от метильных $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{Pb}$ и метиленовых протонов $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{Pb}$ этильных групп у атома свинца. В масс-спектре MALDI TOF (матрица - *n*-нитроаналин, ацетон) соединения **39г** имеется пик m/z 857.7 молекулярного иона $[\text{M}]^+$.

Таким образом, нами впервые синтезированы S,S-дисилиловые и S,S-диплюмбиловые производные бисдитиофосфоновых кислот на основе резорцина и его дигидроксиэтоксилированного производного.

3. Дитиофосфонирование хлоридов кремния, германия, олова и свинца диаммониевыми солями бисдитиофосфоновых кислот на основе диметилтартрата и триэтиленгликоля

Бисметилдитиофосфоновые кислоты с алкиленовыми фрагментами между двумя дитиофосфонильными группами получают в реакциях 2,4-диметил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидов с гликолями (Пудовик А.Н., Черкасов Р.А., Кутырев Г.А. с сотр., ЖОХ.

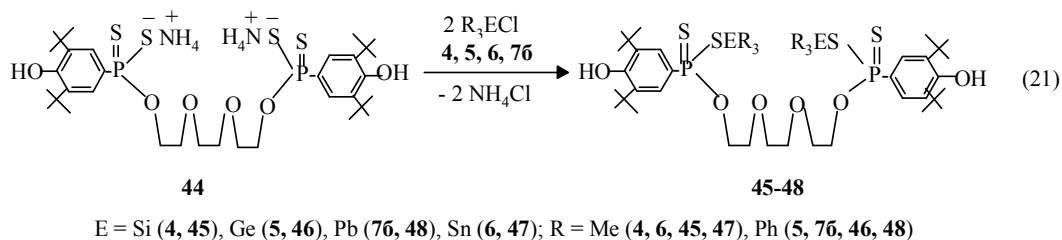
1986. **56**. С. 1227-1233). Недавно в нашей лаборатории синтезированы бисарилдитиофосфоновые кислоты в реакциях 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидов с бутандиолом-1,4 и триэтиленгликолем в бензоле при 50-60 °С в течение 1-2 ч (Низамов И.С., Черкасов Р.А. с сотр., Phosphorus, Sulfur, and Silicon, and the Related Elements. 2010. **185**. Р. 732-742). В нашей научной группе также получены (2*S*,3*S*)-(+)-1,2-ди(метоксикарбонил)этанбис-(арилдитиофосфоновые) кислоты с асимметрическими атомами углерода в реакциях 2,4-диарил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидов с (2*S*,3*S*)-(+)-диметилтарtratом (Низамов И.С., Черкасов Р.А. с сотр., Химия растительного сырья. 2011. С. 57-64). Диаммониевую соль О,О'-[бис(1,4-диметокси-1,4-диоксо)бутан-2,3-диил]-2,3-бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилдитиофосфоновой) кислоты **40** мы ввели во взаимодействие с трифенилхлоргерманом **5**, триэтилхлорплюмбаном **7a** и трифенилхлорплюмбаном **56** (80 °С, 2 ч, бензол, реакция 20).



В реакции (20) выделены в кристаллическом виде оптически активные О,О'-[бис(1,4-диметокси-1,4-диоксо)бутан-2,3-диил]-2,3-бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил-S-трифенилгермилдитиофосфонат) **41** ($[\alpha]_D^{20} -0.9^\circ$, с 1.3, C₆H₆), О,О'-[бис(1,4-диметокси-1,4-диоксо)бутан-2,3-диил]-2,3-бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил-S-триэтилплюмбилдитиофосфонат) **42** ($[\alpha]_D^{20} +3^\circ$, с 0.2, C₆H₆) и О,О'-[бис(1,4-диметокси-1,4-диоксо)бутан-2,3-диил]-2,3-бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил-S-трифенилплюмбилдитиофосфонат) **43** с выходами 83-93 %. В спектре ЯМР ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ в бензоле сигнал дигермилового производного **41** (δ_{P} 84.7 м.д.) находится в более высоком поле относительно сигналов диплюмбиловых производных **42** и **43** (соответственно δ_{P} 106.4 и 105.4 м.д.). Фенильные протоны у атомов германия в спектре ЯМР ^1H дигермилового производного **41** в CDCl₃ дают мультиплет в области δ 7.40-7.70 м.д. Триплет и квартет при δ 1.67 и 2.15 м.д. в спектре ЯМР ^1H диплюмбилового производного **42** принадлежат метильным и метиленовым протонам этильных групп у атомов свинца (CH₃CH₂)₃Pb и (CH₃CH₂)₃Pb соответственно ($^3J_{\text{HH}}$ 5.2 Гц). В спектре ЯМР ^1H соединения **43** с трифенилплюмбиловыми заместителями при δ 8.3 м.д. имеется дублет от ароматических протонов заместителя 2,6-C₆H₂P ($^3J_{\text{PH}}$ 16.6 Гц) и мультиплет в области δ 7.4-7.8 м.д., отнесённых к протонам групп (C₆H₅)₃P.

Таким образом, нами впервые синтезированы оптически активные S,S-дигермиловые и S,S-диплюмбиловые производные бисарилдитиофосфоновых кислот. В изученных реакциях хиральные центры не затрагиваются и потери оптической активности в цепочке превращений: исходный (2*S*,3*S*)-(+)-диметилтарtrat - S,S-дигермиловые и S,S-диплюмбиловые производные бисарилдитиофосфоновых кислот - не происходит.

Диаммониевую соль 1,8-триэтиленоксибис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилдитиофосфоновой) кислоты **44** (δ_{P} 109.7 м.д.) мы ввели во взаимодействие с триметилхлорсиланом **4**, трифенилхлоргерманом **5**, триметилхлорстаннаном **6** и трифенилхлорплюмбаном **76** в бензоле при 80 °С в течение 2 ч (реакция 21).



В спектрах ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ в бензоле сигналы S,S-дигермиловых, S,S-дистанниловых и S,S-диплюмбиловых производных 1,8-триэтиленоксибис(3,5-ди-*мет*-бутил-4-гидроксифенилдитиофосфоновой) кислоты **46-48** смещены в сторону низкого поля (δ_{P} 93.5-98.7 м.д.) по сравнению с исходной бисдитиофосфоновой кислотой (δ_{P} 88.9 м.д.). В отличие от этого сигнал бис(триметилсилилового) эфира **45** в спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ в бензоле (δ_{P} 88.9 м.д.) практически совпадает с сигналом исходной бисдитиофосфоновой кислоты. В спектре ЯМР ^1H в CDCl_3 S,S-дистаннилового производного **47** протоны триметилстанниловых заместителей $(\text{CH}_3)_3\text{Sn}$ проявляются в виде интенсивного сигнала при δ 0.66 м.д. Симметрично к основному сигналу расположен сателлит небольшой интенсивности в виде дублета с $^2J_{117 \text{ Sn-Me}}$ 56.4 Гц. Таким образом, реакции диаммониевой соли 1,8-триэтиленоксибис(3,5-ди-*мет*-бутил-4-гидроксифенилдитиофосфоновой) кислоты **44** с хлоридами кремния, германия, олова и свинца протекают гладко и приводят к продуктам замещения обеих аммониевых групп.

4. Антимикробная активность S-гермиловых и S-плюмбиловых производных дитиокислот фосфора

Учитывая наличие фармакофорных групп в молекулах хиральных S-элементоорганических производных дитиофосфоновых, дитиофосфорных и бисдитиофосфоновых кислот, мы провели прогнозирование биологической активности, используя компьютерную программу PASS, которая прогнозирует широкий спектр биологической активности этих соединений, в том числе бактерицидную и фунгицидную активность. В связи с этим серия полученных соединений испытана по отношению к патогенным бактериям *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella dublin*, *Staphylococcus aureus* и *Salmonella paratyphi B* и микроскопическим грибам рода *Candida*. Установлено, что S,S-дигермил- и S,S-диплюмбилбисдитиофосфонаты **41**, **42** и **43** подавляют рост бактерий *Pseudomonas aeruginosa* на уровне эталонов (ампициллин, хлоргексидин), тогда как S,S-диплюмбилдитиофосфонаты на основе резорцинов **37б** и **39в** проявляют активность вдвое большую, чем эталоны. По отношению к *Escherichia coli* активность проявили S,S-диплюмбилдитиофосфонаты на основе тартрата **43** и резорцинов **37б** и **39в**. S,S-Дигермил- и S,S-диплюмбилбисдитиофосфонаты на основе тартратов **41-43** ингибируют рост бактерии *Salmonella dublin*. S,S-Дигермилбисдитиофосфонат на основе резорцина **37б** является наиболее активным бактерицидом по отношению к *Staphylococcus aureus*. S,S-Дигермил- и S,S-диплюмбилбисдитиофосфонаты на основе тартрата **41** и **42** и дигидроксиэтоксилированного резорцина **39в** подавляют рост *Staphylococcus aureus*. Таким образом, наиболее широкий спектр антимикробного действия проявляют S,S-диплюмбилбисдитиофосфонаты на основе резорцинов. При сопоставлении структуры испытанных соединений и проявляемой ими активности можно отметить, что S,S-диплюмбиловые производные дитиокислот фосфора обладают более высокой антимикробной активностью, чем моноплюмбиловые. В ряду изоструктурных S-плюмбилдитиофосфонатов наибольшую антимикробную активность по сравнению с производным **13в** на основе рацемического ментола проявляет дитиофосфонат **13а**, полученный из (*R*)-(+)-ментола. Антимикробная активность S-трифенилплюмбилового производного дитиофосфоновой кис-

лоты на основе рацемического ментола **14в** вдвое превышает активность дитиофосфоната с S-триэтилплюмбильным заметителем **13в**.

Наименьшая концентрация, при которой подавляется рост *Staphylococcus aureus* и *Salmonella dublin*, составляет 7.8 мкг/мл для S,S-диплюмбил- и S,S-дигермилбисдитиофосфонатов на основе тартрата **43** и **48**. Минимальная подавляющая концентрация соединений **41** и **43** по отношению к *Pseudomonas aeruginosa* находится в области 250-500 мкг/мл. S-Плюмбильные производные дитиокислот фосфора **11а** и **19** относятся к соединениям с умеренной токсичностью по отношению к мышам.

ВЫВОДЫ

1. Впервые разработаны методы синтеза оптически активных S-силиловых, S-гермиловых, S-станниловых и S-плюмбильных производных дитиокислот фосфора по реакции дитиофосфорилирования и дитиофосфонирования хлорпроизводных этих элементов аммониевыми солями дитиофосфорных, дитиофосфоновых и бисдитиофосфоновых кислот, полученных из энантиомерно чистых и рацемических монотерпеновых спиртов таких, как (S)-(-)-ментол, (R)-(+)-ментол, (1S)-эндо-(-)-борнеол и (1R)-эндо-(+)-фенхильный спирт, а также диметилтартрата. На основе тимола в аналогичных реакциях синтезированы новые дитиофосфорилированные и дитиофосфонированные производные элементов 14 группы, содержащие фармакофорные группировки.

2. Получены новые тетракис(дитиофосфонато)силаны, бис(дитиофосфонато)диметилсиланы, бис(дитиофосфонато)дифенилплюмбаны, тетракис(дитиофосфато)силаны, бис(дитиофосфато)диметилсиланы и бис(дитиофосфато)дифенилплюмбаны в качестве продуктов полного замещения атомов хлора в реакциях тетрахлорсилана, диметилдихлорсилана и дифенилдихлорплюмбана с дитиофосфонатами и дитиофосфатами аммония на основе циклических монотерпеновых спиртов.

3. Впервые синтезированы S,S-дисилиловые и S,S-диплюмбильные производные бисдитиофосфоновых кислот, в том числе оптически активные, на основе резорцина и его дитоксильированного производного, (2S,3S)-(+)-диметилтартрата и триэтиленгликоля.

4. Антимикробная активность S-трифенилплюмбильного производного дитиофосфоновой кислоты на основе рацемического ментола вдвое превышает активность дитиофосфоната с S-триэтилплюмбильным заметителем. Антимикробная активность S-триэтилплюмбилдитиофосфоната, полученного из (R)-(+)-ментола, выше, чем S-триэтилплюмбилдитиофосфоната на основе рацемического ментола. Наиболее широкий спектр антимикробного действия проявляют диплюмбилбисдитиофосфонаты на основе резорцинов, тогда как силиловые производные активностью не обладают. Диплюмбильные производные дитиокислот фосфора показывают более высокую антимикробную активность по сравнению с моноплюмбильными производными.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК,

для размещения материалов кандидатских диссертаций:

1. Низамов, И. С. 1,8-Бис(трифенилплюмбил)-1,8-триэтиленоксибис-(3,5-дитретбутил-4-гидроксифенилдитиофосфонат) / И. С. Низамов, Г. Т. Габдуллина, Л. А. Альметкина, И. Д. Низамов, Р. А. Черкасов // Журнал общей химии. – 2008. – Т. 78, № 7. – С. 1228-1230.
2. Nizamov, I. S. Bisaryldithiophosphonic acids: synthesis and their reactions with organyl chlorosilanes, germanes, stannanes and plumbanes. / I. S. Nizamov, G. T. Gabdullina, I. D. Nizamov, Ye. E. Nikitin, L. A. Al'metkina, R. A. Cherkasov // Phosphorus, Sulfur, Silicon, and the Related Elements. – 2010. – V. 185, N 4. – P. 732-742.

3. Альметкина, Л. А. Синтез и бактерицидная активность оптически активных арилфосфонодитиовых и бис(арилфосфонодитиовых) кислот, их аммониевых солей, гермиловых и плюмбиловых производных / Л. А. Альметкина, И. С. Низамов, А. В. Софронов, **Г. Т. Габдуллина**, Р. А. Черкасов, П. А. Гуревич, Б. П. Струнин, Л. Ф. Сатарова, В. А. Антипов // Химия растительного сырья. – 2011. – № 4. – С. 57-64.
4. Cherkasov, R. A. Dithiophosphoric and dithiophosphonic acids and their derivatives on the basis of thymol. Synthesis and antimicrobial activity / R. A. Cherkasov, I. S. Nizamov, **G. T. Gabdullina**, L. A. Almetkina, R. R. Shamilov, A. V. Sofronov // Phosphorus, Sulfur, and Silicon, and the Related Elements. – 2013. – V. 188. – P. 33-35.

Материалы конференций:

5. **Габдуллина, Г. Т.** Диаммониевые соли бисдитиофосфоновых кислот в реакциях с элементами главной подгруппы IV группы и металлами. / Г. Т. Габдуллина, А. Р. Гатаулина, И. С. Низамов, Л. А. Альметкина, Р. А. Черкасов // VII Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века»: Тез. докл. – Казань, 2007. – С. 34.
6. **Габдуллина, Г. Т.** Кремний-, германий-, олово- и свинецорганические производные бисдитиофосфоновых кислот / Г. Т. Габдуллина, Л. А. Альметкина, И. С. Низамов, Р. А. Черкасов // VIII Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века»: Тез. докл. – Казань, 2008. – С. 19.
7. Nizamov, I. S. Bisaryldithiophosphonic acids in the reactions with organyl chlorosilanes, germanes, stannanes and plumbanes / I. S. Nizamov, **G. T. Gabdullina**, L. A. Al'metkina, I. D. Nizamov, R. A. Cherkasov // XV-th International conference on the chemistry of phosphorus compounds: Book of abstracts. – Saint-Petersburg, Russia, 2008. – P. 191. (P-97).
8. **Габдуллина, Г. Т.** Элементоорганические производные дитиофосфоновых и бисдитиофосфоновых кислот / Г. Т. Габдуллина, Д. А. Теренжев, Л. А. Альметкина, И. С. Низамов, Р. А. Черкасов // IX Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века»: Тез. докл. – Казань, 7-8 декабря 2009. – С. 21.
9. **Габдуллина, Г. Т.** S-Элементоорганические производные дитиофосфорных кислот на основе оптически активных бициклических монотерпенолов / Г. Т. Габдуллина, Д. А. Теренжев, И. С. Низамов // X Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского (Приволжского) федерального университета «Материалы и технологии XXI века»: Тез. докл. – Казань, 28-29 марта 2011. – С. 29.
10. Nizamov, I. S. Optically active dithiophosphates on the basis of bicyclic monoterpenols / I. S. Nizamov, L. A. Almetkina, Ye. M. Martianov, **G. T. Gabdullina**, R. A. Cherkasov // International conference "Renewable wood and plant resources: chemistry, technology, pharmacology, medicine": Book of abstracts. – Saint-Petersburg, June 21-24, 2011. – P. 150-151.
11. Nizamov, I. S. Silyl and plumbyl dithiophosphonates on the basis of terpenes / I. S. Nizamov, **G. T. Gabdullina**, L. A. Almetkina, Ye. M. Martianov // International conference "Renewable wood and plant resources: chemistry, technology, pharmacology, medicine": Book of abstracts. – Saint-Petersburg, June 21-24, 2011. – P. 151-152.
12. **Gabdullina, G. T.** Optically active S-germyl and S-plumbyl derivatives of arylbisdithiophosphonic acids on the basis of dimethyl L-tartrate / G. T. Gabdullina, Ye. M. Martianov, L. A. Almetkina, I. S. Nizamov, R. A. Cherkasov // International congress on organic chemistry dedicated to the 150-th anniversary of the Butlerov's theory of chemical structure of organic compounds: Book of abstracts. – Kazan, September 18-23, 2011. – P. 88.

13. Almetkina, L. A. Monoterpenes, tartrates, hydroxyphenols, alcohols and amines with chiral centers in thiophosphorylation reactions / L. A. Almetkina, I. S. Nizamov, Ye. M. Martianov, **G. T. Gabdullina**, R. A. Cherkasov // International congress on organic chemistry dedicated to the 150-th anniversary of the Butlerov's theory of chemical structure of organic compounds: Book of abstracts. – Kazan, September 18-23, 2011. – P. 419.
14. Низамов, И. С. Бисдитиофосфоновые кислоты и их плюмбиловые производные на основе резорцина и 1,3-бис(2-гидроксиэтокси)бензола / И. С. Низамов, Е. Н. Никитин, Г. Р. Сабирзянова, **Г. Т. Габдуллина**, И. С. Захаров, А. Б. Маргулис, О. Н. Ильинская, А. Р. Бурилов, М. А. Пудовик // Всероссийская конференция с международным участием «Современные проблемы химической науки и образования», посвященной 75-летию со дня рождения В.В. Кормачева: Сборник материалов – Чебоксары, Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, 19-20 апреля 2012. – С. 142-143.
15. **Габдуллина, Г. Т.** Тиофосфорилированные производные тимолола / Г. Т. Габдуллина, Г. Р. Сабирзянова, Е. М. Мартянов, Р. Р. Шамилов, Л. А. Альметкина, И. С. Низамов, Р. А. Черкасов // XI Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского (Приволжского) федерального университета «Материалы и технологии XXI века»: Тез. докл. – Казань, 17 мая 2012. – С. 23.
16. Сабирзянова, Г. Р. Тиофосфорилированные производные резорцина и 1,3-бис(2-гидроксиэтокси)бензола / Г. Р. Сабирзянова, Е. Н. Никитин, **Г. Т. Габдуллина**, Л. А. Альметкина, Р. Р. Шамилов, И. С. Низамов, А. Р. Бурилов, М. А. Пудовик // XI Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского (Приволжского) федерального университета «Материалы и технологии XXI века»: Тез. докл. – Казань, 17 мая 2012. – С. 61.
17. **Габдуллина, Г. Т.** Дитиофосфорная кислота и ее производные на основе тимолола. Синтез и антимикробная активность / Г. Т. Габдуллина, Е. М. Мартянов, Л. А. Альметкина, Р. Р. Шамилов, И. С. Низамов, Р. А. Черкасов // II Всероссийская молодежная научная конференция «Химия и технология новых веществ и материалов»: Тез. докл. – Сыктывкар, Коми научный центр УрО РАН, 14-16 мая 2012. – С. 40.
18. Низамов, И. С. Дитиофосфорные кислоты и их производные на основе терпенолов / И. С. Низамов, Г. Р. Сабирзянова, Е. М. Мартянов, **Г. Т. Габдуллина**, Л. А. Альметкина, Р. А. Черкасов // V Всероссийская конференция с международным участием «Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья»: Материалы конференции – Барнаул, Алтайский государственный университет, 24-26 апреля 2012. – С. 177.
19. Cherkasov, R. A. Dithiophosphoric and dithiophosphonic acids and their derivatives on the basis of thymol. Synthesis and antimicrobial activity / R. A. Cherkasov, I. S. Nizamov, **G. T. Gabdullina**, L. A. Almetkina, R. R. Shamilov, A. V. Sofronov // 19-th International conference on phosphorus chemistry: Book of abstracts. – Rotterdam, Netherlands, VU University, 8-12 July 2012. Poster 22.